

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/35938 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00

(74) Anwalt: BUNKE, Holger; Prinz & Partner, Manzinger-
weg 7, 81241 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11081

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2000 (09.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 54 569.3 12. November 1999 (12.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO.
[DE/DE]; Willmar-Schwabe-Strasse 4, 76227 Karlsruhe
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHATTERJE, Shyam,
Sunder [DE/DE]; Stettiner Strasse 1, 76139 Karlsruhe
(DE). KLESSING, Klaus [DE/DE]; Rheingoldstrasse 3,
76275 Ettlingen (DE).

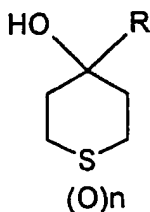
Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PHARMACOLOGICALLY ACTIVE TETRAHYDRO THIOPYRAN-4-OL DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR
PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: PHARMAKOLOGISCH AKTIVE TETRAHYDROTHIOPYRAN-4-OL-DERIVATE, VERFAHREN ZU IH-
RER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of tetrahydro thiopyran-4-ols of the general formula I: wherein n is a whole num-
ber from 0 to 2 and R represents a straight-chained or branched alkyl, alkenyl or alkynyl group with between 2 and 6 C-atoms or
an optionally substituted phenyl radical, as active ingredients for the prophylaxis and treatment of diseases of the central nervous
system and for producing medicaments relevant to the CNS. Some of the compounds of the general formula (I) are novel, for others,
the medical indication is novel. The invention also relates to methods for producing compounds of the general formula (I) and to
medicaments containing at least one of these compounds.

(57) Zusammenfassung: Erfindungsgemäß vorgeschlagen wird die Verwendung von Tetrahydrothiopyran-4-olen der allgemeinen
Formel, worin n eine ganze Zahl von 0 bis 2 und R eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe mit 2
bis 6 C-Atomen oder einen gegebenenfalls substituierten Phenyl-Rest bedeuten, als Wirkstoffe zur Prophylaxe und Behandlung von
Erkrankungen des Zentralnervensystems und zur Herstellung ZNS-relevanter Arzneimittel. Einige der Verbindungen der allge-
meinen Formel (I) sind neu, bei anderen ist die medizinische Indikation neu. Vorgeschlagen werden ferner Verfahren zur Herstellung
der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und Arzneimittel, die mindestens eine dieser Verbindungen enthalten.

WO 01/35938 A2



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Pharmakologisch aktive Tetrahydrothiopyran-4-ol-Derivate,
Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung**

Gegenstand der Erfindung:

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Tetrahydrothiopyran-ol-Derivaten, deren 1-Oxiden und 1.1-Dioxiden mit pharmakologischer Aktivität auf das tierische oder humane Zentralnervensystem, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Substanzen.

Stand der Technik:

Aus der Fachliteratur sind Tetrahydrothiopyran-4-ol, sowie eine Reihe von dessen 4-Alkyl-, 4-Allyl-, 4-Alkinyl- und 4-Phenyl-substituierten Derivaten bekannt. Eine minimale hypnotische Aktivität ist ausschliesslich für das 4-Propargyltetrahydrothiopyran-4-ol beschrieben [P. Läger et al., Helv. Chim. Acta 42(7), 2379-2393 (1959)]. Aus WO 93/18024 (1993) sind einige 4-(subst.)-Phenyltetrahydrothiopyran-4-ole, sowie deren Sulfoxid- bzw. Sulfon-Derivate bekannt, für die inhibitorische Wirkungen auf die cAMP-Phosphodiesterase und auf den Tumor-Necrosis-Faktor postuliert werden. Ansonsten sind für die im Folgenden beschriebenen erfindungsgemäßen Substanzen bisher keine Aktivitäten auf das Zentralnervensystem bekannt.

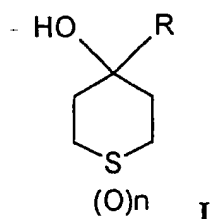
Technisches Problem

Angesichts der ständig zunehmenden Lebenserwartung der zivilisierten Bevölkerung, sowie der wachsenden Stressfaktoren im beruflichen, verkehrstechnischen, familiären und weiteren sozialen Bereich ist ein wachsender Bedarf nach neuen therapeutischen Methoden und neuen Arzneistoffen zur Behandlung der stress- oder altersbedingten Erkrankungen des ZNS vorhanden, der zur Zeit nur teilweise durch vorhandene Arzneimittel befriedigt werden kann. Hierzu gehören Erkrankungen wie z.B. Epilepsie, Depressionen, Phobien, Ängste, Schmerzen und gesteigerte Nervosität. Das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem besteht demnach darin, daß ein Mangel an Wirkstoffen zur Therapie der oben angeführten Krankheiten besteht, wodurch immense Kosten im menschlichen Sozialbereich entstehen.

Lösung des technischen Problems

Die Lösung des vorstehenden technischen Problems wird erreicht durch die in den Patentansprüchen gekennzeichneten und nachstehend erläuterten Ausführungsformen der Erfindung.

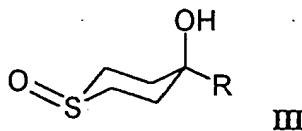
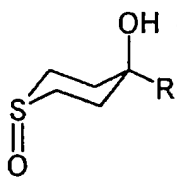
Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die Tetrahydrothiopyran-4-ol-Derivate der allgemeinen Formel I



unerwartet starke und vielfältige pharmakologische Wirkungen auf das ZNS aufweisen. Derartige Wirkungen dieser einfachen stickstofffreien Thiopyranole sind bisher nicht bekannt. Die überwiegende Anzahl der hier offenbarten Verbindungen ist neu.

Hierbei bedeuten in Formel I n eine Zahl von 0 bis 2 und der Rest R eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe mit jeweils 2 bis 6 C-Atomen oder einen Phenyl-Rest, der eine oder mehrere Niederalkyl, Niederalkoxy-, Hydroxy-, Halogen- oder Trifluormethyl-Reste tragen kann.

Bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen n = 1 bedeutet, sind sowohl die trans-Hydroxysulfoxide der allgemeinen Formel II, die cis-Hydroxysulfoxide der allgemeinen Formel III als auch Gemische der beiden Isomeren in Umfang der Erfindung mit eingeschlossen.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als wirksame Pharmakophore in folgenden therapeutischen Einsatzbereichen: als Antiepileptika, Antikonvulsiva, Analgetika, Sedativa,

Tranquilizer, Anxiolytika, Antidepressiva, Antistressmittel, Analeptika und/oder Muskelrelaxantien.

Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen:

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise auf folgendem Wege hergestellt werden.

Methode A: Käufliches Tetrahydrothiopyran-4-on wird in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. niederaliphatischen oder cycloaliphatischen Ethern oder Diethern mit einem Lithium-organischen Reagenz der allgemeinen Formel $R-Li$, worin R die oben genannten Bedeutungen besitzt, zu den erfindungsgemäßen 4-substituierten Tetrahydrothiopyran-4-olen der allgemeinen Formel I mit $n = 0$ umgesetzt. Die Umsetzungen werden je nach Empfindlichkeit und Reaktivität des metallorganischen Reagenz bei Temperaturen zwischen $-80^{\circ}C$ und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels vorzugsweise unter Schutzgasen wie Argon oder Stickstoff durchgeführt.

Methode B: Käufliches Tetrahydrothiopyran-4-on wird in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. niederaliphatischen oder cycloaliphatischen Ethern oder Diethern mit einem reaktiven Magnesium-organischen Reagenz der allgemeinen Formel $R-Mg-X$, worin R die oben genannten Bedeutungen besitzt und X einen Chlor-, Brom-, oder Jod-Rest bedeutet, zu den erfindungsgemäßen 4-substituierten Tetrahydrothiopyran-4-olen der allgemeinen Formel I mit $n = 0$ umgesetzt. Die Umsetzungen werden je nach Empfindlichkeit und Reaktivität des metallorganischen Reagenz bei Temperaturen zwischen $-20^{\circ}C$ und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels vorzugsweise unter Schutzgasen wie Argon oder Stickstoff durchgeführt.

Methode C: Die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $n = 1$ werden durch Oxidation der entsprechenden Verbindungen der Formel I mit $n = 0$ mit einem geeigneten Oxidationsmittel bei Temperaturen von $-20^{\circ}C$ bis $100^{\circ}C$ erhalten. Geeignete Oxidationsmittel sind aus der Literatur bekannt; bevorzugt wird $NaIO_4$ in Methanol/Wasser. Die Trennung der trans- und cis-Hydroxy-sulfoxide (siehe allgemeine Formeln II und III) kann auf chromatographischem Wege oder über fraktionierte Kristallisation bzw. Destillation erfolgen. Die stereochemische Zuordnung der trans- und cis-Isomeren kann anhand ihrer unterschiedlichen Schmelzpunkte, IR- und NMR-spektroskopischen Daten erfolgen [A. S.

Hischon, J. T. Doi, W. K. Musker, J. Am. Chem. Soc. 104, 725-730 (1982). J. Klein, H. Stollar, Tetrahedron 30, 2541-2548 (1974)].

Methode D: Die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $n = 2$ werden durch Oxidation der entsprechenden Verbindungen der Formel I mit $n = 0$ oder 1 mit einem geeigneten Oxidationsmittel bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittel erhalten. Geeignete Oxidationsmittel sind aus der Literatur bekannt; bevorzugt werden Wasserstoffperoxid, Persäuren sowie NaJO_4 in Methanol/Wasser.

Arzneimittel:

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Arzneimittel, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren der erfindungsgemäßen Verbindungen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Arzneimittel.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen der erfindungsgemäßen Arzneimittel sind z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Suppositorien, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe. Als Trägerstoffe bzw. Verdünnungsmittel seien z.B. verschiedene Zucker- oder Stärkearten, Cellulosederivate, Magnesiumcarbonat, Gelatine, tierische und pflanzliche Öle, Polyethylenglykole, Wasser oder andere physiologisch verträgliche Lösungsmittel sowie wasserhaltige Puffermittel, die durch Zusatz von Salzen oder Glukose isotonisch gemacht werden können, genannt. Ausserdem können gegebenenfalls oberflächenaktive Mittel, Farb- und Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Konservierungsmittel als weitere Zusatzstoffe in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verwendung finden.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben angeführten Arzneimitteln vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0.5 bis 95% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt nach dem Fachmann geläufigen Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit den Träger- und Zusatzstoffen und Weiterverarbeitung zu der gewünschten galenischen Form.

Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe sowie der aus ihnen hergestellten Arzneimittel in der Humanmedizin zur Therapie oder zur Prophylaxe.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe oder Arzneimittel können oral, parenteral, intravenös und/oder rectal appliziert werden. Die Dosierung der Wirkstoffe in der Humanmedizin erfolgt vorzugsweise in Gesamtmengen von 0.01 bis 500, insbesondere 0.1 bis 50 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben. Die Gesamtmenge wird in 1 bis 4, vorzugsweise in 1 bis 3 Einzeldosen verabreicht. Die Festlegung und die zeitliche Abfolge der Dosierung sowie die Wahl der geeigneten Applikationsart kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Folgende Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie in ihrem Umfang einzuschränken.

Allgemeines: Schmelzpunkte wurden mit den Geräten Elektrothermal[®] oder B-545 (Büchi) gemessen, IR-Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer IFS 28 (Bruker) an KBr-Presslingen, NMR-Spektren mit dem AC 200 oder Avance 200 (Bruker) in D₆-DMSO aufgenommen (200 MHz für ¹H und 50 MHz für ¹³C; δ -Werte in ppm).

Lösungsmittel: Reaktionen mit käuflichen oder in situ hergestellten Grignard- und Lithiumorganischen Reagenzien werden in wasserfreiem Diethylether oder Tetrahydrofuran unter Argon oder Stickstoff durchgeführt.

Abkürzungen: MTBE = Methyl-tert.butylether. Fp = Schmelzpunkt.

Beispiel Nr. 1 (Methode A): 4-(1.1-Dimethylethyl)-tetrahydrothiopyran-4-ol.

Unter Stickstoff, Feuchteausschluss, Rühren und Kühlen auf -70°C werden vorgelegte 100 ml (150 mmol) t.BuLi-Lösung (1.5 M in Pentan) mit 100 ml wfr. THF verdünnt, dazu die Lsg. von 14.1 g (120 mmol) 99% Tetrahydrothiopyran-4-on in 100 ml THF innerhalb 2 h bei -70°C getropft und über Nacht unter Erwärmung auf 0-10°C nachgerührt. Bei 0°C werden ca. 160 ml 1M-HCl bis pH 5-6 zugetropft, 100 ml MTBE zugegeben, die Wasserphase abgetrennt und mit 3 x 30 ml MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 50 ml gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 40°C evaporiert. Das Rohprodukt wird mittels flash-Chromatographie (Kieselgel; Eluens: Pentan/MTBE 7/3 Vol/Vol) vorgereinigt, aus Pentan umkristallisiert und 3 h bei 20 °C/1 hPa getrocknet. Es werden 9.64 g farbloses Erstkristallisat mit Fp = 74.9 °C erhalten. Aus der

konzentrierten Mutterlauge werden 0.33 g Zweitkristallisat mit $F_p = 73.8^\circ\text{C}$ erhalten. IR (cm^{-1}): 3480 (OH), 2963, 2925, 1478, 1364, 1196, 1078 und 916. $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm): 3.90 (s, 1H, 4-OH), 2.94 (td, 2 H, H-2ax; $J = 13.1, 2.4$), 2.29 (breites d, 2 H, H-2eq; $J = 13.8$), 1.84 (breites d, 2 H, H-3eq; $J = 13.7$), 1.54 (td, 2 H, H-3ax; $J = 13.1, 3.3$), 0.90 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , ppm): 71.0 (C-4), 41.4 (C-2, C-6), 37.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.9 (C-3, C-5). $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{OS}$ (174.31); berechnet/gefunden (%): C 62.02/61.85, H 10.41/10.42, S 18.40/18.4.

Beispiel Nr. 2 (Methode A2): 4-Ethenyltetrahydrothiopyran-4-ol.

Unter N_2 , Feuchteausschluss, Rühren und Kühlen auf 0°C wird zu vorgelegten 100 ml (100 mmol) Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF) die Lösung von 8.8 g (75 mmol) 99% Tetrahydrothiopyran-4-on in 100 ml wfr. THF innerhalb 1 h zugetropft und bei 20°C 18 h nachgerührt. Bei 0°C wird unter Rühren mit 10% wäßriger Zitronensäure $\text{pH} < 6$ eingestellt, 100 ml MTBE zugesetzt, die Wasserphase abgetrennt und mit 3×25 ml MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesätt. wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und evaporiert. Das Rohprodukt wird flash-chromatografisch (Kieselgel; Pentan/MTBE 1/1) gereinigt und bei $45-9^\circ\text{C}/0.2$ hPa destilliert. Man erhält 6.5 g farbloses öliges Destillat. IR (Film; cm^{-1}): 3433 (OH), 2933, 2910, 1423, 1274, 1245, 1050, 996 und 924. $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm; J , Hz): 5.90 (dd, 1 H, H-1'; $J = 17.3, 10.6$), 5.17 (dd, 1 H, H-2'cis; $J = 17.3, 1.8$), 4.95 (dd, 1 H, H-2'trans; $J = 10.7, 1.8$), 4.55 (s, 1 H, 4-OH), 2.89 (m, 2 H, H-2ax; $J = 13.7, 10.3, 3.8$), 2.33 (m, 2 H, H-2eq; $J = 13.4, 4.0, 1.1$), 1.55-1.78 (m, 4 H, H-3ax + H-3eq). $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , ppm): 146.9 (C-1'), 111.1 (C-2'), 68.5 (C-4), 37.5 (C-3, C-5), 23.1 (C-2, C-6). $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{OS}$ (144.24); berechnet/gefunden (%): C 58.29/58.12, H 8.39/8.13, S 22.23/20.9.

Beispiel Nr. 3 (Methode C): trans-4-(1.1-Dimethylethyl)-1-oxotetrahydrothiopyran-4-ol.

Unter Rühren und Kühlen auf -10°C wird die Lösung von 85.6 g (400 mmol) NaJO_4 in 1000 ml Wasser so zur Lösung von 69.7 g (400 mmol) 4-(1.1-Dimethylethyl)-tetrahydrothiopyran-4-ol in 600 ml Methanol getropft, daß die Innentemperatur 0°C nicht überschreitet, und 18 h bei -10°C nachgerührt. Nach Erwärmen auf RT wird anorganisches Material abgesaugt, mit 2×80 ml Methanol gewaschen und das Filtrat evaporiert. Das Evaporat (75 g) wird in 140 ml Methanol heiss gelöst, nach Zusatz von 300 ml Aceton zum Rückfluss erhitzt, filtriert und das Filtrat auf RT abgekühlt. Das farblose Erstkristallisat wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und bei 70°C i.V. getrocknet. Es werden: 30.4 g farbloses trans-4-(1.1-

Dimethylethyl)-1-oxotetrahydrothiopyran-4-ol mit $F_p = 194.8^\circ\text{C}$ und $\geq 98\%$ Reinheit (^1H -NMR) erhalten. IR (cm^{-1}): 3278 (OH), 2968, 1470, 1417, 1186, 1017, 990 (SO) und 660. ^1H -NMR (δ , ppm; J, Hz): 4.19 (s, 1 H, 4-OH), 2.77 (td, 2H, H-2ax; J = 13.2, 2.7), 2.67 (d, 2 H, H-2eq; J = 13.3), 2.17 (td, 2 H, H-3ax; J = 13.2, 2.2), 1.54 (breites d, 2 H, H-3eq; J = 13.8), 0.90 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C -NMR (δ , ppm): 71.0 (C-4), 41.4 (C-2, C-6), 37.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.9 (C-3, C-5). $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ (190.31); berechnet/gefunden (%): C 56.80/57.02, H 9.53/9.37, S 16.81/16.9.

Die Mutterlauge wird auf ca. 1/2 Vol. konzentriert, das Zweitkristallisat abgesaugt, w.o. gewaschen und getrocknet: 13.6 g trans-(1.1-Dimethylethyl)-1-oxotetrahydrothiopyran-4-ol; $F_p = 194.0^\circ\text{C}$; Gehalt: $\geq 98\%$. Die Mutterlauge wird auf ca. 1/2 Vol. konzentriert, das Drittkristallisat abgesaugt und w.o. gewaschen und getrocknet: 5.3 g trans-(1.1-Dimethylethyl)-1-oxotetrahydrothiopyran-4-ol; $F_p = 193.2^\circ\text{C}$; Gehalt: = 95.6%. Die Endmutterlauge wird evaporiert: 20.5 g Gemisch aus cis- und trans-Isomer.

Beispiel Nr. 4 (Methode C): cis-4-(1.1-Dimethylethyl)-1-oxotetrahydrothiopyran-4-ol.

20.5 g verbleibendes cis/trans-Isomerengemisch aus Beispiel Nr. 3 werden flash-chromatographisch (Kieselgel 70-200 μm ; Eluens: Heptan/2-Propanol/Ethanol 8/3/1 Vol/Vol/Vol) aufgetrennt, die Fraktionen mit $R_f = 0.32$ evaporiert, aus 70 ml Aceton umkristallisiert und bei 70°C im Vakuum getrocknet. Es werden 5.5 g farbloses cis-4-(1.1-Dimethylethyl)-1-oxotetrahydrothiopyran-4-ol mit $F_p = 149.3^\circ\text{C}$ und 99% Reinheit (^1H -NMR) erhalten. IR (cm^{-1}): 3476/3461 (OH), 2960, 1433, 1372, 1295, 1180, 1059 (SO), 931 und 704. ^1H -NMR (δ , ppm; J, Hz): 4.38 (s, 1 H, 4-OH), 3.05 (breites d, 2 H, H-2eq; J = 11.1), 2.85 (td, 2H, H-2ax; J = 12.2, 2.9), 1.83 (breites d, 2 H, H-3eq; J = 14.2), 1.65 (td, 2 H, H-3ax; J = 13.7, 2.6), 0.86 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C -NMR (δ , ppm): 70.5 (C-4), 46.7 (C-2, C-6), 37.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 (C-3, C-5), 25.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ (190.31); berechnet/gefunden (%): C 56.80/57.10, H 9.53/9.75, S 16.81/16.8.

Beispiel Nr. 5 (Methode D): 4-(1.1-Dimethylethyl)-1.1-dioxotetrahydrothiopyran-4-ol.

2.44 g (14 mmol) 4-(1.1-Dimethylethyl)-tetrahydrothiopyran-4-ol gemäss Beispiel Nr. 1 werden in 25 ml Eisessig gelöst, unter Rühren 7 ml 30% Wasserstoffperoxid zugesetzt, die Mischung 7 h auf 70°C erwärmt, danach evaporiert, mit Toluol azeotrop getrocknet, aus MeOH umkristallisiert und bei 80°C im Vakuum getrocknet. Es werden 2.02 g farbloses 4-(1.1-Dimethylethyl)-1.1-dioxotetrahydrothiopyran-4-ol mit $F_p = 190.9^\circ\text{C}$ und $\geq 98\%$ Reinheit

(^1H -NMR) erhalten. IR (cm^{-1}): 3527 (OH), 2970, 2960, 1345/1337, 1290/1281, 1123 (SO_2), 1076, 924 und 851. ^1H -NMR (δ , ppm): 4.55 (s, 1 H, 4-OH), 3.08-3.27 (m, 2 H, H-2ax), 2.82-2.95 (m, 2 H, H-2eq), 1.93-2.01 (m, 4 H, H-3ax + H-3eq), 0.90 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C -NMR (δ , ppm): 70.6 (C-4), 46.6 (C-2, C-6), 37.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.3 (C-3, C-5), 25.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ (206.31); berechnet/gefunden (%): C 52.40/52.32, H 8.79/8.92, S 15.54/15.5.

Beispiele Nr. 6 bis 22

Weitere Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I sind in der nachstehende Tabelle Nr. 1 aufgeführt.

Tabelle Nr. 1

Nr.	R	n	Isomer	Method e	IR (OH; cm ⁻¹)	Fp [°C] oder Kp [°C(hPa)]	umkrist. aus*
6	Vinyl	1	trans	C	3276	136	E/H
7	Vinyl	2		C	3456	98	E
8	Phenyl	0		A, B	3331	77	H/MTBE
9	Phenyl	1	trans	C	3280	202	A/M
10	Phenyl	1	cis	C	3327	189	A
11	Phenyl	2		D	3455	195	M
12	1-Propyl	0		B	3449	65 (0.02)	Destill.
13	1-Propyl	1	trans	C	3323	136	MTBE
14	1-Propyl	1	cis	C	3358	Öl	Evapor.
15	iso-Propyl	0		B	3463	Öl	Evapor.
16	iso-Propyl	1	trans	C	3399	136	E
17	iso-Propyl	1	cis	C	3362	116	E
18	iso-Butyl	0		B	3458	Öl	Evapor.
19	iso-Butyl	1	trans	C	3405	135	E/H
20	iso-Butyl	1	cis	C	3334	57	MTBE/H
21	iso-Butyl	2		C	3481	114	E
22	neo-Pentyl	0		B	3444	68	Sublim.

*: A = Aceton, E = Ethylacetat, H = Heptan, M = Methanol, MTBE = Methyl-tert.butylether.

Pharmakologische Aktivitäten und Ergebnisse

1. Analgetische Aktivität

Bei oraler Verabreichung verschiedener erfindungsgemäßer Verbindungen zeigten sich bei Mäusen im herkömmlichen Wärmeplattentest nach G. Woolfe und A.D. MacDonald (vgl. "The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol)" in J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300-307 (1944)) zentral-analgetische Aktivitäten. Für jede der zu untersuchenden Verbindungen wurden Gruppen von 8 männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht von jeweils 20-25 g verwendet. Eine Stunde nach oraler Verabreichung der Wirkstoffe oder ihrer Trägerstoffe (0,2% Agar) wurden die Tiere einzeln auf eine runde Kupferplatte mit einem Durchmesser von etwa 20 cm gesetzt, die auf $55 \pm 0,1^\circ\text{C}$ erhitzt war. Die Zeit bis zur Reaktion des Tieres durch Pfotenlecken oder Springen wurde mittels einer Stoppuhr festgehalten. Die maximale Dauer, die ein Tier auf der heißen Platte verbrachte, betrug 30 sec., und die Reaktionszeit derjenigen Tiere, die während dieser Zeitspanne nicht

reagierten, wurde mit 30 sec. angenommen. Die mittleren Reaktionslatenzen der mit verschiedenen Stoffen behandelten verschiedenen Gruppen ist jeweils in Tabelle 2 angegeben.

2. Sedativ-analeptische, muskelrelaxierende und antiepileptische Aktivitäten

Eine der pharmakologischen Eigenschaften, die allen bisher bekannt gewordenen Sedativa innewohnt, ist die Unterdrückung der motorischen Aktivität der Versuchstiere, welche zu Hypothermie führt. Die in Tabelle 3 zusammengestellten Daten zeigen, daß einige der erfindungsgemäßen Tetrahydrothiopyran-4-ol-Derivate ein solches Wirkungsprofil zeigen. Bei diesen Untersuchungen wurden die Auswirkungen der Wirkstoffe auf die Motilität der Mäuse quantifiziert, indem die behandelten Tiere in Motilitätsmessungsvorrichtungen gebracht wurden, die mit Infrarotstrahlern und Sensoren (Optovarimax, Columbus Instruments, Ohio, USA) ausgerüstet waren. Die Motilität von Gruppen von jeweils 6 Tieren, quantifiziert während eines Zeitraums von 20 min, 25 bis 45 min. nach oraler Verabreichung des jeweiligen Wirkstoffs, wurde jeweils mit derjenigen einer Kontrollgruppe verglichen, die nur mit dem Trägerstoff parallel zur Testgruppe behandelt worden war. Die Innentemperatur der Tiere wurde 60 min. nach der Behandlung gemessen.

Im Gegensatz zu den Barbituraten rief jedoch keines der untersuchten Tetrahydrothiopyran-4-ol-Derivate Schlaf hervor, selbst in höheren Dosen, was mittels des Righting-Reflexes der behandelten Tiere beurteilt wurde. Obwohl einige der neu synthetisierten Wirkstoffe kurzzeitige klonische Anfälle nach Gabe höherer Dosen hervorriefen, klangen diese Anfälle innerhalb einiger Minuten wieder ab, und es zeigten sich keine tonischen Krämpfe oder gar Todesfälle bei den behandelten Tieren. Ein derartiges Wirkungsprofil der Stoffe zeigt, daß einige der neuen Tetrahydrothiopyran-4-ol-Derivate nicht-hypnotische Sedativa sind, während andere sedative Analeptika sind. Keine der Verbindungen ist ein Hypnotikum.

Das antiepileptische Potential und die muskelrelaxierende Wirksamkeit der Verbindungen wurden mittels des maximalen Elektroschocks (MES, vgl. E.A. Swinyard, W.C. Brown, L.S. Goodman, "Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats", in J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319-330 (1952)) und mittels der "Inverted Screen"-Methode nach L.L. Coughenour, J.R. McLean, R.B. Parker (vgl. "A new device for the rapid measurement of impaired motor function in mice", Pharmacol. Biochem. Behav. 6, 351-353 (1977)) untersucht. Die Ergebnisse dieser Tests, die in Tabelle 3 wiedergegeben sind, zeigen, daß bei

einigen Thiopyran-4-ol-Derivaten, abhängig vom jeweiligen Substitutionsmuster, muskel-relaxierende und antiepileptische Aktivitäten festgestellt werden.

3. Handling-Stress-induzierte Hyperthermie bei Mäusen

Sanftes Anfassen und Herausnehmen eines Versuchstiers aus seinem Käfig, in dem die Tiere einige Tage lang zusammen in einer Gruppe gehalten werden, führt zu leichter Hyperthermie. Diese sogenannte Handling-Stress-induzierte Hyperthermie (vgl. A. Lecci, F. Borsini, G. Volterra, A. Meli, "Pharmacological validation of a novel animal model of anticipatory anxiety in mice", Psychopharmacol. 101, 255-261 (1990)) wird durch verschiedene Klassen von ZNS-aktiven Arzneimitteln, einschließlich der Anxiolytika, Antidepressiva und der sogenannten Anti-Stress-Mittel, wirksam verhindert bzw. unterdrückt. Einige der synthetisierten Thiopyran-4-ol-Derivate zeigten ebenfalls derartige Wirkungen, wobei die Verbindung gemäß Beispiel 3 die wirksamste war.

Die verwendeten Dosen der hier beschriebenen neuen Arzneistoffe liegen weit unter ihren toxischen Dosen. Obwohl verschiedene ZNS-Effekte nach Gaben von bis zu 100 mg/kg der Substanzen eintraten, konnte weder eine Sterblichkeit noch eine Organtoxizität bei irgendeiner der Verbindungen nach Gabe dieser Dosis festgestellt werden.

Tabelle 2: Analgetische Aktivität einiger Thiopyran-4-ol-Derivate beim Wärmplattentest

Beispiel Nr.	Dosis [mg/kg]	Verabreichung	Mittlerer Anstieg [%] der Reaktionszeit auf der Wärmplatte im Vergleich*
1	50	p.o.	107,6**
3	30	p.o.	216,4**
4	50	p.o.	189,6*
5	50	p.o.	187,8**
6	50	p.o.	-29,4
12	50	p.o.	-18,6
15	50	p.o.	27,6
18	50	p.o.	10,8
20	50	p.o.	30,6
21	50	p.o.	24,2
22	50	p.o.	2,4
Morphin	5	s.c.	241,2*

* Die mittleren Vergleichswerte lagen zwischen 2.87 und 4.22 Sekunden

** Statistisch signifikante analgetische Aktivität ($p < 0,05$; Student's t-Test)

Tabelle 3: Wirkungsprofil von Thiopyran-4-ol-Derivaten in Maus-Modellen für ZNS-wirksame Stoffe. Alle Verbindungen wurden nach oraler Gabe von 100 mg/kg untersucht und jede Substanz wurde für jeden Parameter in einer Gruppe von 6 Tieren getestet. Wie bei den Kontrollgruppen, wurde bei keiner der behandelten Gruppen ein Verlust des Righting-Reflexes oder ein Todesfall beobachtet.

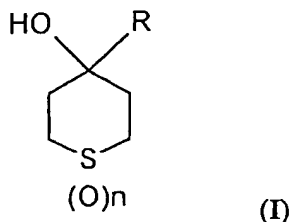
Beispiel Nr.	Motilität (% Minderung)*	Hypothermie (°C)*	klonische Krämpfe (%)	Muskelrelaxierung (%)	Schutz beim MES-Test (%)
1	80,4	-2,6	83,3	100	0
3	92,2	-4,6	0	0	0
4	46,4	-2,4	50,0	50	0
5	62,4	-1,8	33,3	50	0
8	NE**	NE	0	0	50
9	NE	NE	0	16,6	16,6
10	NE	NE	0	0	16,6

* Verglichen mit der Kontrollgruppe

** NE = keine statistisch signifikante Wirkung festzustellen, verglichen mit den parallel untersuchten Kontrollgruppen

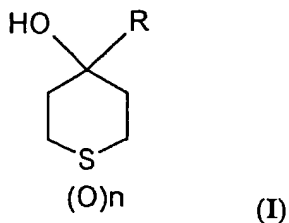
PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von Tetrahydrothiopyran-4-olen der allgemeinen Formel I



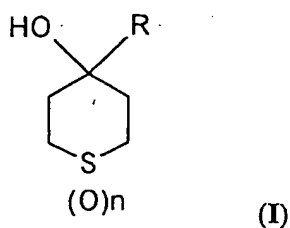
worin n eine ganze Zahl von 0 bis 2 und der Rest R eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyl-Gruppe mit jeweils 2 bis 6 C-Atomen oder einen Phenyl-Rest, der eine oder mehrere Niederalkyl-, Niederalkoxy-, Hydroxy-, Halogen- oder Trifluormethyl-Reste tragen kann, bedeuten, als pharmakologisch aktive Wirkstoffe zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.

2. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 als Antiepileptika, Anticonvulsiva, Analgetica, Sedativa, Tranquillizer, Anxiolytika, Antidepressiva, Analeptika, Antistressmittel oder Muskelrelaxantien.
3. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.
4. Tetrahydrothiopyran-4-ole der allgemeinen Formel I



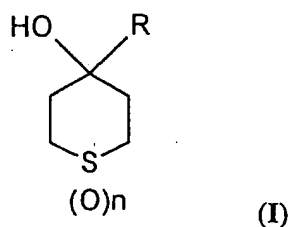
worin n eine ganze Zahl von 0 bis 2 und der Rest R eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 5 C-Atomen oder einen Vinyl-Rest bedeuten.

5. Tetrahydrothiopyran-4-ole der allgemeinen Formel I



worin n die Zahl 1 oder 2 und der Rest R eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe mit jeweils 2 bis 6 C-Atomen oder einen Phenyl-Rest bedeuten, mit Ausnahme derjenigen Verbindung der allgemeinen Formel I, in der $n = 2$ und $R = n$ -Butyl ist.

6. Verfahren zur Herstellung von Tetrahydrothiopyran-4-olen der allgemeinen Formel I



worin R eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe mit jeweils 2 bis 6 C-Atomen oder einen Phenyl-Rest, der eine oder mehrere Niederalkyl-, Niederalkoxy-, Hydroxy-, Halogen- oder Trifluormethyl-Reste tragen kann, bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß Tetrahydrothiopyran-4-on in einem aprotischen Lösungsmittel, wie niederaliphatischen oder cycloaliphatischen Ethern oder Diethern, mit einem Lithium-organischen Reagenz der allgemeinen Formel $R-Li$ oder einem Magnesium-organischen Reagenz der allgemeinen Formel $R-Mg-X$, worin R die vorstehend genannten Bedeutungen besitzt und X einen Chlor-, Brom- oder Jod-Rest bedeutet, zu den entsprechenden 4-substituierten Tetrahydrothiopyran-4-olen der allgemeinen Formel I mit $n = 0$ umgesetzt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung je nach Empfindlichkeit und Reaktivität des metallorganischen Reagenz bei einer Temperatur zwischen -80°C und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise unter Schutzgas wie Argon oder Stickstoff, durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I mit $n = 0$ mit Hilfe eines geeigneten Oxidationsmittels, vorzugsweise NaJO_4 in Methanol/Wasser, bei einer Temperatur von -20°C bis 100°C zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit $n = 1$ oxidiert wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das bei der Oxidation gebildete Isomeren-Gemisch anschließend in die trans- und cis-Hydroxysulfoxide mittels Chromatographie, fraktionierter Kristallisation oder Destillation aufgetrennt werden.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $n = 0$ oder 1 mit einem geeigneten Oxidationsmittel, vorzugsweise Wasserstoffperoxid, Persäuren oder NaJO_4 in Methanol/Wasser, bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C , in die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $n = 2$ übergeführt werden.
11. Pharmazeutische Zubereitung bzw. Arzneimittel, enthaltend eines oder mehrere der gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 verwendeten oder gemäß einem der Ansprüche 6 bis 10 hergestellten Tetrahydrothiopyran-4-ole.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Mai 2001 (25.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/35938 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/382,
C07D 335/02, A61P 25/00, 25/08, 25/04, 25/20, 25/22,
25/24, 21/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11081

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2000 (09.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 54 569.3 12. November 1999 (12.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO.
[DE/DE]; Willmar-Schwabe-Strasse 4, 76227 Karlsruhe
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHATTERJE, Shyam,
Sunder [DE/DE]; Stettiner Strasse 1, 76139 Karlsruhe
(DE). KLESSING, Klaus [DE/DE]; Rheingoldstrasse 3,
76275 Ettlingen (DE).

(74) Anwalt: BUNKE, Holger; Prinz & Partner, Manzinger-
weg 7, 81241 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 14. Februar 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACOLOGICALLY ACTIVE TETRAHYDRO THIOPYRAN-4-OL DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR
PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: PHARMAKOLOGISCH AKTIVE TETRAHYDROTHIOPYRAN-4-OL-DERIVATE, VERFAHREN ZU IH-
RER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to the use of tetrahydro thiopyran-4-ols of the general formula I: wherein n is a whole num-
ber from 0 to 2 and R represents a straight-chained or branched alkyl, alkenyl or alkynyl group with between 2 and 6 C-atoms or
an optionally substituted phenyl radical, as active ingredients for the prophylaxis and treatment of diseases of the central nervous
system and for producing medicaments relevant to the CNS. Some of the compounds of the general formula (I) are novel, for others,
the medical indication is novel. The invention also relates to methods for producing compounds of the general formula (I) and to
medicaments containing at least one of these compounds.

(57) Zusammenfassung: Erfindungsgemäß vorgeschlagen wird die Verwendung von Tetrahydrothiopyran-4-olen der allgemeinen
Formel, worin n eine ganze Zahl von 0 bis 2 und R eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe mit 2
bis 6 C-Atomen oder einen gegebenenfalls substituierten Phenyl-Rest bedeuten, als Wirkstoffe zur Prophylaxe und Behandlung von
Erkrankungen des Zentralnervensystems und zur Herstellung ZNS-relevanter Arzneimittel. Einige der Verbindungen der allgemei-
nen Formel (I) sind neu, bei anderen ist die medizinische Indikation neu. Vorgeschlagen werden ferner Verfahren zur Herstellung
der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und Arzneimittel, die mindestens eine dieser Verbindungen enthalten.

WO 01/35938 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. .onal Application No
PCT/EP 00/11081

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/382 C07D335/02 A61P25/00 A61P25/08 A61P25/04 A61P25/20 A61P25/22 A61P25/24 A61P21/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 18024 A (RHONE POULENC RORER LTD) 16 September 1993 (1993-09-16) cited in the application abstract page 26, line 23 -page 27, line 10; claims; examples	1,3,11
X	P. LÄUGER ET AL.: "Carbinols, carbamates et esters propynyliques, et leur activité hypnotique" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 42, no. 7, 1959, pages 2379-2393, XP001015766 cited in the application	1-3,11
A	table 3 --- -/-	4,5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 August 2001		11/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fac (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/11081

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 62, no. 13, 21 June 1965 (1965-06-21) Columbus, Ohio, US; abstract no. 16190d, ZAGOREVSKII, V. A. ET AL: "pyran series, its analogs and related compds. - (XI) application of the Ritter reaction to heterocyclic tertiary alcs." XP002175145	6,7,10
A	abstract & ZH. ORGAN. KHIM., vol. 1, no. 2, 1965, pages 366-369,	4,5
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 54, no. 21, 10 November 1960 (1960-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 22618c, ONESTA, ROMEO ET AL: "synthesis of 4-alkyl thiacyclohexanes" XP002175146	6,7
A	abstract & GAZZ. CHIM. ITAL., vol. 89, 1959, pages 1127-1138,	4,5
X	CRUMBIE, ROBYN L. ET AL: "Stereoselectivity in the reactions between the anion of 4-phenyl-5,6-dihydro-2H-thiopyran 1-oxide and electrophiles" AUST. J. CHEM. (1985), 38(1), 119-32, XP001014583	6,7
A	Page 121, Compound 15 page 128, last line -page 129, line1	4,5
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 60, no. 7, 30 March 1964 (1964-03-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 7984d, ZAGOREVSKII, V. A. ET AL: "pyran series, its analogs and related compds. - (IV) 4-alkyl-4- aminotetrahydrothiopyrans" XP002175147	6
A	abstract & ZH. OBSHCH. KHIM., vol. 33, no. 11, 1963, pages 3569-3572,	4,5
X	BENNETT G M ET AL: "STUDIES IN THE PENTHIAN SERIES. PART III. STEREOISOMERIC DERIVATIVES OF SOME PENTHIANOLS" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, XX, XX, 1929, pages 2832-2838, XP000984301	5
Y	the whole document	6-10
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/11081

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>GRAHAM C CRAWLEY ET AL: "Methoxytetrahydropyrans. A new series of selective and orally potent 5-lipoxygenase inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 35, no. 14, 10 July 1992 (1992-07-10), pages 2600-2609, XP002012228 ISSN: 0022-2623 Page 2601, left-hand column "Scheme I" page 2601, right-hand column, paragraph 2</p>	6-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. .onal Application No

PCT/EP 00/11081

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9318024 A	16-09-1993	AT 157092 T	15-09-1997
		AU 3640793 A	05-10-1993
		CA 2130938 A	16-09-1993
		DE 69313267 D	25-09-1997
		DE 69313267 T	26-02-1998
		EP 0629197 A	21-12-1994
		JP 7504201 T	11-05-1995
		MX 9301214 A	31-03-1994
		US 5541219 A	30-07-1996
		ZA 9301560 A	11-05-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11081

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/382 C07D335/02 A61P25/00 A61P25/08 A61P25/04
A61P25/20 A61P25/22 A61P25/24 A61P21/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 93 18024 A (RHONE POULENC RORER LTD) 16. September 1993 (1993-09-16) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 26, Zeile 23 -Seite 27, Zeile 10; Ansprüche; Beispiele	1,3,11
X	P. LÄUGER ET AL.: "Carbinols, carbamates et esters propynyliques, et leur activité hypnotique" HELVETICA CHIMICA ACTA, Bd. 42, Nr. 7, 1959, Seiten 2379-2393, XP001015766 in der Anmeldung erwähnt	1-3,11
A	Tabelle 3 --- -/-	4,5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. August 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/10/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoff, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11081

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 62, no. 13; 21. Juni 1965 (1965-06-21) Columbus, Ohio, US; abstract no. 16190d, ZAGOREVSKII, V. A. ET AL: "pyran series, its analogs and related compds. - (XI) application of the Ritter reaction to heterocyclic tertiary alcs." XP002175145	6,7,10
A	Zusammenfassung & ZH. ORGAN. KHIM., Bd. 1, Nr. 2, 1965, Seiten 366-369, ---	4,5
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 54, no. 21, 10. November 1960 (1960-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 22618c, ONESTA, ROMEO ET AL: "synthesis of 4-alkyl thiacyclohexanes" XP002175146	6,7
A	Zusammenfassung & GAZZ. CHIM. ITAL., Bd. 89, 1959, Seiten 1127-1138, - ---	4,5
X	CRUMBIE, ROBYN L. ET AL: "Stereoselectivity in the reactions between the anion of 4-phenyl-5,6-dihydro-2H-thiopyran 1-oxide and electrophiles" AUST. J. CHEM. (1985), 38(1), 119-32, XP001014583	6,7
A	Seite 121, Verbindung 15 Seite 128, letzte Zeile -Seite 129, Zeile 1 ---	4,5
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 60, no. 7, 30. März 1964 (1964-03-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 7984d, ZAGOREVSKII, V. A. ET AL: "pyran series, its analogs and related compds. - (IV) 4-alkyl-4- aminotetrahydrothiopyrans" XP002175147	6
A	Zusammenfassung & ZH. OBSHCH. KHIM., Bd. 33, Nr. 11, 1963, Seiten 3569-3572, ---	4,5
X	BENNETT G M ET AL: "STUDIES IN THE PENTHIAN SERIES. PART III. STEREOISOMERIC DERIVATIVES OF SOME PENTHIANOLS" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, XX, XX, 1929, Seiten 2832-2838, XP000984301	5
Y	das ganze Dokument --- -/-	6-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11081

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>GRAHAM C CRAWLEY ET AL: "Methoxytetrahydropyrans. A new series of selective and orally potent 5-lipoxygenase inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 35, Nr. 14, 10. Juli 1992 (1992-07-10), Seiten 2600-2609, XP002012228 ISSN: 0022-2623 Seite 2601, linke Spalte "Scheme I" Seite 2601, rechte Spalte, Absatz 2</p>	6-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11081

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9318024 A	16-09-1993	AT 157092 T	15-09-1997
		AU 3640793 A	05-10-1993
		CA 2130938 A	16-09-1993
		DE 69313267 D	25-09-1997
		DE 69313267 T	26-02-1998
		EP 0629197 A	21-12-1994
		JP 7504201 T	11-05-1995
		MX 9301214 A	31-03-1994
		US 5541219 A	30-07-1996
		ZA 9301560 A	11-05-1994